

Tratamiento hormonal sustitutivo después de la menopausia

Manuel Usandizaga, Neus Moll (*)

El climaterio es la etapa de la vida de la mujer en la que ocurre la transición entre la madurez sexual y la vejez. La menopausia, o cese de las reglas, es su fenómeno central y divide al climaterio en dos fases bien definidas: la premenopausia, que puede durar hasta tres años, y la postmenopausia de duración más difícil de establecer porque su final se confunde con el inicio de los fenómenos involutivos característicos de la vejez. A pesar de que menopausia y climaterio son distintos conceptos, de la misma forma que también son cosas distintas la menarquia y la pubertad, es frecuente que ambos términos se utilicen como sinónimos. Esta confusión es la regla en el lenguaje coloquial y cada vez es más frecuente en el lenguaje científico, como consecuencia de la gran influencia de la literatura anglosajona, por lo que parece muy difícil resistirse y defender el uso diferenciado de ambos términos. El cese de la capacidad reproductora tiene una importancia innegable desde el punto de vista de la valoración de las condiciones de vida de la mujer, con repercusiones tanto físicas como psíquicas y tanto personales como sociales. Un dato que debemos tener siempre presente es que en los países desarrollados el aumento progresivo de la esperanza de vida, sin cambios de la misma importancia en la edad a la que ocurre la menopausia, hace que cada vez haya más mujeres postme-

nopáusicas y que cada vez sea mayor la parte de la vida de una mujer que transcurre en una situación de carencia de hormonas sexuales. Los problemas que se asocian a esta situación tienen la suficiente envergadura como para prescindir de la discusión de si debemos comportarnos como frente a una enfermedad endocrina causada por el déficit de estrógenos, o si por el contrario debemos considerar que estamos en presencia de fenómenos naturales que se inscriben dentro del inevitable envejecimiento. La disminución en la producción de estrógenos causa los síntomas vasomotres típicos de la menopausia, es responsable de la atrofia del aparato genital y produce la aparición de osteoporosis. Otros problemas, como las alteraciones tróficas de la piel y las enfermedades cardiovasculares, tienen múltiples causas y el déficit de estrógenos se identifica como un factor contribuyente de primera importancia.

En líneas generales puede afirmarse que en los últimos años cada vez es más evidente la necesidad de considerar el tratamiento sustitutivo hormonal como una forma eficaz de evitar, no sólo molestias como los sofocos y la sequedad vaginal, sino también causas de muerte como la osteoporosis y las enfermedades cardiovasculares. Sólo para facilitar la exposición del problema podríamos considerar que el tratamiento hormonal sustitutivo puede plantearse con una finalidad curativa o con una finalidad preventiva. En el primer caso se encontrarían las pacientes con una sin-

(*) Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital «Son Dureta». Palma de Mallorca.

tomatología muy molesta y dependiente del déficit de estrógenos, siendo la queja que lleva a las mujeres con mayor frecuencia a consultar un médico la aparición de sofocaciones con frecuencia e intensidad variables. En el segundo caso, tratamiento preventivo, se incluirán aquellas que tienen un mayor riesgo de presentar problemas a largo plazo, osteoporosis y enfermedades cardiovasculares. Los problemas de este planteamiento entre curación y prevención se ponen de manifiesto al considerar que el 75 % de las postmenopáusicas padecen o han padecido síntomas desagradables y dependientes del déficit de estrógenos, al mismo tiempo una cuarta parte de las mujeres que han superado los 60 años tendrán fracturas vertebrales por aplastamiento, un tercio de las que cumplan 90 años tendrán una fractura de cadera y la cifra de muertes por enfermedad cardiovascular dobla la de muertes por cáncer ginecológico de cualquier localización.

Una proporción creciente de ginecólogos somos partidarios de utilizar el tratamiento hormonal sustitutivo en gran número de mujeres, pero las cifras disponibles sobre el empleo de este tratamiento pueden considerarse hasta cierto punto como desalentadoras. En 1987 en EE.UU. sólo el 10 % de las mujeres sin función ovárica recibían un tratamiento hormonal¹, por lo que no es difícil imaginarse cuáles deben ser las cifras en nuestro país. Quienes proponemos con frecuencia un tratamiento hormonal a mujeres climatéricas, antes o después de la menopausia, nos encontramos con un cierto rechazo de las pacientes o de los médicos de cabecera que las atienden por sus posibles efectos secundarios desfavorables. A veces puede faltar información, pero otras veces el problema es que se ha recibido información errónea, en ocasiones a través de medios de comunicación dirigidos a la población general. Hace pocos meses que la menopausia ocupaba la portada de una revista semanal española de amplia difusión, que en pocas líneas pontificaba sobre problemas que han ocupado decenas de edito-

riales de revistas científicas de gran prestigio. Para tomar una decisión razonada hay que sopesar cuidadosamente ventajas e inconvenientes. Como datos objetivos, a favor del tratamiento, estarían la mejoría de la sintomatología vasomotora, una frecuencia menor de dispareunia asociada a atrofia vaginal, una reducción del número de fracturas de cadera, vertebrales y de Colles y una mortalidad menor por cardiopatía isquémica. Los aspectos desfavorables del tratamiento hormonal sustitutivo serían una mayor frecuencia de cáncer de endometrio si los estrógenos no se asocian a gestágenos, un riesgo potencial de aumentar la mortalidad por cáncer de mama, las hemorragias periódicas por privación en tratamientos cíclicos y la incomodidad de tener que recordar muy a menudo la ingesta de medicamentos. Para intentar que la recomendación o no del tratamiento hormonal sustitutivo a nuestras pacientes sea lo más objetiva posible vamos a repasar sus efectos favorables sobre dos problemas inmediatos de la menopausia y dos problemas a largo plazo, así como los efectos desfavorables sobre la aparición de tumores hormonodependientes. La revisión es deliberadamente limitada, porque no incluye factores importantes como problemas psíquicos del climaterio o el beneficio indirecto que representa someterse a las revisiones ginecológicas periódicas que son necesarias si se realiza un tratamiento hormonal sustitutivo.

Efectos favorables del tratamiento hormonal sustitutivo

Síntomas vasomotores

Los sofocos constituyen el síntoma más frecuente y más precoz de la menopausia, estimándose que afectan a una proporción de mujeres que oscila entre un 50 % y un 75 %. Se inician como una sensación de calor intenso en la cara, cuello

o tórax que se extiende a la mitad superior del cuerpo, apareciendo habitualmente después una sudoración profusa. La frecuencia con la que aparecen estas crisis es muy variable y la duración de cada una de ellas oscila entre pocos segundos hasta casi una hora. De las mujeres que tienen sofocos el 85 % los refieren por un período de tiempo superior al año y de un 25 % a un 50 % los tienen durante más de cinco años. Las crisis son más frecuentes durante la noche y se relacionan con las tensiones emocionales y algunos estimulantes como especias, café, alcohol, etc. A diferencia de lo que sucede con otros problemas asociados a la menopausia, las crisis de sofocación tienden a ceder y hacerse menos frecuentes a medida que pasa el tiempo.

El sofoco es debido a un aumento repentino del flujo sanguíneo en la piel de la mitad superior del cuerpo, que es responsable de la hipertermia y enrojecimiento en las zonas afectadas. La etiopatogenia exacta del proceso es desconocida aunque se ha relacionado con los niveles en sangre de gonadotropinas y estrógenos. Las crisis de sofocación coinciden con aumentos bruscos en la secreción de hormona luteinizante (LH) y la hormona hipotalámica que la libera (GnRH), esta última será la responsable de la vasodilatación cutánea. En el hipotálamo el centro termorregulador y el área donde se produce la GnRH están en zonas próximas; se supone que alteraciones en los neurotransmisores (sistemas dopaminérgico y adrenérgico) y opiáceos endógenos, producen al mismo tiempo la liberación de LH y la crisis de sofocación. La existencia de conexiones nerviosas entre el hipotálamo anterior y el ganglio cervical superior justificaría la típica distribución del sofoco en cara, cuello, tórax y brazos^{2, 3}.

La sintomatología vasomotora de la menopausia constituye una indicación para el tratamiento hormonal sustitutivo que apenas se discute, sobre todo porque es muy eficaz para evitar molestias que pueden ser muy mal toleradas. Las dosis elevadas de estrógenos eliminan la aparición

de sofocos en casi todas las mujeres, pero se desconoce cuál es la dosis mínima que consigue este efecto. La existencia de una relación entre dosis y respuesta ha sido comprobada valorando la intensidad y la frecuencia de las crisis de sofocación⁴. Debe señalarse que la mejoría en los síntomas vasomotores, cuando se realiza un tratamiento con estrógenos, se asocia a una disminución de problemas relacionados con insomnio e irritabilidad. Es dudoso si esta mejoría se debe sólo a que las pacientes no son despertadas por los sofocos, pero se ha comprobado que aun en ausencia de crisis de sofocación el tratamiento hormonal sustitutivo modifica la fase REM del sueño^{5, 6}.

Atrofia genital

La disminución de los niveles estrogénicos después de la menopausia se asocia a cambios en el trofismo de los tejidos diana de estas hormonas, observándose alteraciones en todo el aparato genital, incluidas las mamas. Los mayores problemas suele plantearlos la atrofia vaginal, porque puede asociarse a dispareunia. Este problema es más frecuente en las nulíparas, en las mujeres con relaciones sexuales esporádicas, o en aquellas que reinician la actividad sexual después de unos años sin realizar coitos. Ocasionalmente la atrofia afecta a la porción baja del aparato urinario apareciendo uretritis atróficas con sintomatología miccional. El tratamiento hormonal sustitutivo es eficaz para mejorar la sintomatología subjetiva asociada a estas alteraciones tróficas y su efecto puede objetivarse valorando las características de la citología vaginal, con aumento de las células superficiales y disminución de las parabasales.

Osteoporosis

La osteoporosis de las mujeres postmenopáusicas es un fenómeno muy evidente

cuya descripción se hizo hace más de 50 años⁷, pero en años recientes se ha convertido en un problema sanitario grave en los países desarrollados, donde cada vez es mayor la esperanza de vida. En EE.UU. se estima en más de un millón al año el número de fracturas en mujeres postmenopáusicas y son muy preocupantes tanto la morbilidad y mortalidad asociadas a estas fracturas, como los costes relacionados con el tratamiento o con el alivio de las secuelas que producen y que ascienden a miles de millones de dólares cada año⁸. La disminución de los estrógenos se asocia a una pérdida neta de masa ósea por un aumento en la actividad de los osteocastos, responsables de la reabsorción del hueso, y una disminución de la eficacia de los osteoblastos responsables de la formación del hueso. Los cambios en la masa ósea son distintos en diferentes cortes del esqueleto, y no se afectan por igual las porciones cortical y trabecular del hueso. Los factores que influyen sobre la aparición de osteoporosis son múltiples: genéticos, endocrinos, nutricionales, ligados al modo de vida o a ejercicio, etc., pero en las mujeres la caída de los estrógenos después de la menopausia produce siempre una pérdida de masa ósea mucho más rápida que la que se observa en hombres de la misma edad. Esta pérdida acelerada de masa ósea se inicia con la menopausia y se mantiene durante un período de ocho a diez años. La medición de la pérdida de masa ósea puede ser difícil y conviene recordar que una conferencia de consenso del National Institute of Health (N.I.H.) citaba nueve procedimientos radiológicos diferentes que podían ser útiles en situaciones confusas⁹. Es posible que distintas indicaciones (p. ej. despistaje y valoración de eficacia terapéutica) requieran también procedimientos específicos e incluso mediciones en diferentes partes del esqueleto. Unas líneas generales para la utilización de la densitometría son difíciles de establecer, fuera de que no parece razonable emplearla para el despistaje en grandes masas de población, pero en la literatura existe al-

guna publicación que pretende establecer pautas para la utilización clínica de esta exploración¹⁰. Un punto de vista que no debe perderse en ningún momento es el de los costos y es posible que pueda tener interés la valoración bioquímica de la velocidad con la que una determinada paciente puede perder masa ósea¹¹.

Se ha demostrado que el tratamiento hormonal sustitutivo puede evitar la aparición de osteoporosis, siempre que se inicie poco después de la menopausia, antes de que la mujer haya perdido una parte importante de su masa ósea¹²⁻¹⁷. Este período de tiempo en el que puede ser útil iniciar el tratamiento con estrógenos se ha estimado en aproximadamente tres o cuatro años. La eficacia del tratamiento se ha comprobado con distintos preparados estrogénicos y distintas vías de administración, comprobando no sólo una masa ósea superior en las mujeres tratadas, sino también un descenso de distintos tipos de fracturas.

El conocimiento de que los estrógenos pueden evitar un problema tan frecuente como las fracturas, en pacientes con osteoporosis, provocó hace algunos años un vuelco en la conducta de los ginecólogos en relación con el tratamiento hormonal sustitutivo. Unas cifras que deben hacernos reflexionar son las de las fracturas proximales de fémur, afectan al 16 % de las mujeres de 75 años frente a un 6 % de hombres de la misma edad, la mortalidad durante el año que sigue a la fractura puede ser del orden de un 15 % a un 30 %, generalmente por complicaciones como neumonía o tromboembolia. A la mortalidad hay que añadir la pérdida de calidad de vida, por un período de tiempo más o menos largo, en personas que lo que menos tienen es tiempo. Todo esto hace que las consideraciones sobre el costo de tratamiento deban pasar a un segundo término muy distante, pero hay que recordar que los costes del tratamiento hormonal sustitutivo son inferiores a los generados por la osteoporosis, que puede evitarse. Dos momentos muy importantes en los cambios en el empleo de estrógenos en

la menopausia han sido la publicación de una conferencia de consenso del N.I.H. en 1984 y la aprobación de la indicación de prevención de la osteoporosis para los estrógenos por la Food and Drug Administration de EE.UU.^{9, 18}.

Enfermedad cardiovascular

Recientemente se han publicado algunos artículos que demostraban la existencia en EE.UU. de diferencias en el tratamiento de los pacientes con enfermedades coronarias, dependiendo de si eran hombres o mujeres¹⁹. Estas evidencias suscitaron una gran polémica y el N.I.H. puso en marcha un proyecto de investigación sobre las causas de mortalidad y morbilidad en las mujeres mayores incluyendo enfermedades cardiovasculares, cáncer y osteoporosis²⁰. El interés sobre la relación entre estrógenos y enfermedades cardiovasculares se avivó como consecuencia de la aparición de publicaciones que constataban una mortalidad menor en mujeres que recibían tratamiento hormonal sustitutivo²¹⁻²⁴ y se refleja en la proliferación de editoriales y revisiones de conjunto sobre el tema²⁵⁻²⁸.

Se ha comprobado que el tratamiento hormonal sustitutivo reduce la morbilidad y mortalidad por enfermedad coronaria y por accidente cerebrovascular agudo, con una reducción del riesgo relativo frente a mujeres no tratadas próxima al 50 %^{29, 30}. En total se han comunicado los resultados de 31 estudios de los cuales 16 son prospectivos³¹. Un único trabajo se cita siempre como la voz discordante dentro de un coro unánime que canta las ventajas del tratamiento estrogénico, pero suele criticarse la metodología empleada y se duda de los resultados encontrados³².

El efecto favorable del tratamiento hormonal sustitutivo sobre la enfermedad coronaria se atribuye generalmente a las modificaciones inducidas en los niveles de colesterol LDL y HDL, aunque probablemente exista también un efecto sobre el endotelio quizás mediado por cambios en

las concentraciones locales de tromboxano y prostaciclina^{33, 34}. Las mujeres con hipertensión antes del inicio del tratamiento hormonal sustitutivo obtienen un mayor beneficio, tal vez porque parten de una situación de riesgo más alto.

A pesar de que la inmensa mayoría de los datos disponibles indica que el tratamiento hormonal sustitutivo disminuye el riesgo relacionado con las enfermedades cardiovasculares, es necesario recordar que no se han publicado resultados a largo plazo de ningún estudio prospectivo y randomizado, aunque se han iniciado ya ensayos clínicos de este tipo, sólo valoran los cambios en las determinaciones analíticas y no consideran el riesgo de enfermedad cardiovascular como el objetivo central del estudio^{25, 28}. Algunos autores afirman que sin este tipo de estudio no puede recomendarse la administración de estrógenos a todas las menopáusicas para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular y casi simultáneamente otras publicaciones incluyen el tratamiento estrogénico dentro de los procedimientos de prevención primaria del infarto de miocardio^{25, 31}. Un punto oscuro en el efecto del tratamiento hormonal sustitutivo sobre las enfermedades coronarias es la acción sobre el perfil lipídico de los distintos tipos y dosis de gestágenos, que se asocian habitualmente a los estrógenos para reducir el riesgo de cáncer de endometrio. Tampoco está claro si algún tipo de estrógeno o alguna vía de administración es más beneficiosa que otras, con la excepción de que se sabe que los estrógenos naturales son muy superiores a los sintéticos.

Efectos desfavorables del tratamiento hormonal sustitutivo

La idea de comportarse frente a la menopausia como frente a una enfermedad causal por déficit de estrógenos, e instaurar un tratamiento sustitutivo, se remonta a hace casi 50 años, pero cuando la fre-

cuencia de tratamiento de las mujeres postmenopáusicas experimentó un crecimiento explosivo fue en la década de 1960, tras la aparición de algunas publicaciones entusiastas. Frente a quienes consideraban que el tratamiento hormonal sustitutivo era una panacea, capaz casi de evitar de forma indefinida el envejecimiento, otros médicos consideraban que el tratamiento con estrógenos debía utilizarse sólo en pacientes con manifestaciones inmediatas del climaterio muy intensas, especialmente de tipo vasomotor, y durante un tiempo limitado. Los mayores riesgos que los críticos asociaban con un tratamiento hormonal prolongado y que podía considerarse como profiláctico, era el de la aparición de tumores que fuesen hormonodependientes.

Cáncer de endometrio

La hiperplasia del endometrio se observa con mayor frecuencia entre las mujeres cuyo endometrio está sometido a una estimulación estrogénica mantenida, sin la oposición periódica de gestágenos. Esto sucede tanto en las mujeres que reciben durante largo tiempo un tratamiento solamente con estrógenos, como en pacientes con anovulación crónica. No todas las hiperplasias endometriales tienen el mismo significado, pero algunas de ellas pueden considerarse como precursoras del cáncer de endometrio. En los últimos 20 años han aparecido multitud de trabajos que encuentran una relación entre cáncer de endometrio y tratamiento estrogénico³⁵. En estudios de casos y controles se ha comprobado que la frecuencia de cáncer de endometrio se multiplica en las mujeres que han recibido un tratamiento con estrógenos, encontrando que el riesgo relativo de padecer cáncer de endometrio oscila entre 2 y 12, modificándose en relación con la dosis de estrógenos y la duración del tratamiento. Un aspecto muy importante es que el adenocarcinoma de endometrio que se asocia con el tratamiento estrogénico suele ser bien diferen-

ciado y se diagnostica en estadios iniciales, lo que condiciona una mortalidad muy baja³⁶.

La administración cíclica de los estrógenos, dejando algunos días sin tratamiento cada mes, no protege frente al cáncer de endometrio, probablemente porque los estrógenos pueden almacenarse en la grasa y liberarse durante los días sin tratamiento con lo que no se consigue el objetivo de dejar unos días sin que el endometrio esté expuesto a la acción estrogénica. En cambio la administración de gestágenos sí evita el aumento en la frecuencia de cánceres de endometrio, afirmandose que reduce la incidencia de esta enfermedad por debajo de las cifras observadas en la población general^{37, 38}. El efecto favorable de los gestágenos depende también de la dosis, 10 mg diarios de acetato de medroxiprogesterona serían más eficaces que 5 o 2,5 mg, y de la duración del tratamiento, que debe ser al menos 10 o 12 días al mes. La pauta más utilizada inicialmente fue de 21 días de tratamiento con estrógenos seguidos por 10 días con estrógenos y gestágenos y después una semana de descanso. Este tipo de tratamiento tiene el inconveniente de que aparecen hemorragias cíclicas por privación, de intensidad menor que una regla, pero hasta edades próximas a los 60 años. Algunas mujeres toleran más estas hemorragias, o tienen sintomatología vasomotora en los días sin tratamiento estrogénico, por lo que se han propuesto pautas alternativas como la administración continua de estrógenos y cíclica de gestágenos o la administración continua de ambas sustancias utilizando dosis bajas de gestágenos. Este último tratamiento pretende conseguir una atrofia endometrial y evitar en absoluto las hemorragias.

Cáncer de mama

Hace mucho tiempo que se sabe que algunos cánceres de mama son tumores hormonodependientes y la actividad de los ovarios se relaciona con el riesgo de cán-

cer de mama. La menarquia precoz, la esterilidad, el parto del primer hijo después de los 30 años, la obesidad, la anovulación y la menopausia tardía son factores de riesgo para el cáncer de mama. A pesar de todo ello, parece que la relación entre el tratamiento estrogénico y el cáncer de mama es muy pequeña, o al menos muy difícil de demostrar. En un metaanálisis reciente revisando 556 artículos publicados en 18 años se seleccionaron 48 referencias que estimaban el riesgo de cáncer de mama en pacientes con tratamiento estrogénico y se encuentra un riesgo relativo global de 1,07 para las mujeres con tratamiento estrogénico³⁹. A pesar de sus resultados los autores consideran probable la relación entre cáncer de mama y tratamiento hormonal sustitutivo, con posible influencia de la duración del tratamiento y las dosis de estrógenos conjugados equinos de 1,25 mg diarios. Las dosis de 0,625 mg diarios de estrógenos conjugados equinos, aunque sea durante varios años, no aumentan de forma apreciable el riesgo de cáncer de mama. Otro metaanálisis similar publicado por unos españoles encuentra un riesgo relativo de 1,06 y los autores concluyen que el tratamiento hormonal sustitutivo podría ser un promotor del cáncer de mama, especialmente en mujeres con menopausia natural, pero que este hallazgo no debe impedir el empleo del tratamiento sustitutivo⁴⁰. Parte del interés de este artículo radica en la exposición de los problemas que pueden afectar a este tipo de análisis y en la diferenciación del papel de los estrógenos como iniciadores o como promotores del cáncer de mama. También debemos considerar el posible papel de los gestágenos en relación con el cáncer de mama, pero parece que el efecto protector observado en relación con el cáncer de endometrio no existe en relación con el cáncer de mama. La mayor parte de los expertos no recomiendan actualmente el uso de gestágenos para reducir la frecuencia de cáncer de mama en pacientes histerectomizadas y que no tienen por tanto riesgo de cáncer de endometrio, pero este puede con-

siderarse un punto insuficientemente aclarado.

Conclusiones

Es relativamente fácil decidirse a iniciar un tratamiento hormonal sustitutivo en una paciente menopáusica con una sintomatología molesta, pero precisar cuánto tiempo debe mantener el tratamiento puede costar bastante trabajo. Otra situación confusa puede plantearla la mujer que tolera bien la menopausia, en la que el tratamiento con estrógenos tiene una finalidad exclusivamente preventiva. Si consideramos aisladamente las fracturas osteoporóticas y las enfermedades cardiovasculares es posible tener dudas, pero teniendo en cuenta que el tratamiento hormonal sustitutivo mejora simultáneamente ambos problemas, parece que el beneficio supera ampliamente los riesgos. Tratándose de una terapéutica a largo plazo y cuyos beneficios pueden ser difíciles de apreciar individualmente para una paciente, es necesario dar una información amplia y cuidadosa antes de iniciarlo. Un dato importante es la frecuencia de abandonos del tratamiento, que parece próxima al 70 %⁴¹. Esta tasa elevada de abandonos justifica en parte el que se beneficie del tratamiento hormonal sustitutivo sólo una pequeña parte de las mujeres menopáusicas, y refleja el miedo a las complicaciones por un tratamiento hormonal a largo plazo. No debe imponerse a ninguna paciente este tipo de tratamiento y debe explicárseles que no se trata de un procedimiento inocuo, sino de un tratamiento cuyas ventajas superan ampliamente a los inconvenientes. Estos inconvenientes tampoco deben minimizarse y hay que recalcar también las servidumbres del tratamiento hormonal sustitutivo: reaparición de hemorragias regulares en muchas mujeres, recordar el tratamiento a menudo y con un esquema más o menos complicado si se hace un tratamiento cíclico y necesidad de realizar controles médicos periódicos.

Por último hay que señalar que el tratamiento hormonal durante el climaterio no se inicia sólo después de la menopausia. Antes de esa fecha hay mujeres con síntomas de privación estrogénica y son frecuentes los ciclos anovulatorios con períodos de amenorrea a los que puede seguir una hemorragia por disrupción más o menos intensa. El ideal sería iniciar el tratamiento hormonal antes de la menopausia utilizando gestágenos o una combinación de estrógenos y gestágenos. En realidad la conducta a seguir puede resumirse diciendo que aunque la menopausia afecta a todas las mujeres, no debe considerarse como un fenómeno asociado al inevitable envejecimiento y aceptar todas las molestias que aparezcan. Muchos de los problemas que se asocian a la menopausia tienen solución y puede conseguirse un aumento en la duración y la calidad de vida de gran número de mujeres. Los médicos podemos contribuir a esta mejoría en las condiciones de vida, no sólo indicando y controlando tratamientos hormonales sustitutivos, sino también informando correctamente a las mujeres.

Bibliografía

- Judd H, Utian WH. Current perspectives in the management of the menopausal and postmenopausal patient. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987; 156: 1279-1281.
- Balasch J. Cambios endocrinos en el climaterio y menopausia. *Rev. Iberoam. Fertil.* 1991; 7: 9-15.
- Haas S, Schiff I. Symptoms of estrogen deficiency. En: Studd WW, Whitehead MI eds. *The Menopause*. Blackwell Scientific Publications. Oxford, 1988.
- Ettinger B. Overview of the efficacy of hormonal replacement therapy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987; 156: 1928-1931.
- Schiff I, Regestein Q, Tulchinsky D et al. Effects of estrogens on sleep and psychological state of hypogonadal women. *JAMA* 1979; 242: 2450-2453.
- Erlyk Y, Tatarov IV, Meldrum DR et al. Association of waking episodes with menopausal hot flashes. *JAMA* 1981; 245: 1741-1743.
- Albright F, Smith PH, Richardson AM. Postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1941; 116: 2465.
- Hall FM, Davis MA, Baran DT. Bone mineral screening for osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 212-216.
- National Institute of Health. Consensus conference: osteoporosis. *JAMA* 1984; 252: 799-807.
- Johnston CC, Siemenda CW, Melton LJ. Clinical use of bone densitometry. *New Engl. J. Med.* 1991; 324: 1105-1109.
- Christiansen C, Riis BJ, Rodbro P. Prediction of rapid bone loss in postmenopausal women. *Lancet* 1987; i: 1105-1111.
- Lindsay R, Hart DM, Forrest C et al. Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomized women. *Lancet* 1980; ii: 1151-1153.
- Mazess RB, Gallagher JC, Notelowitz M et al. Monitoring skeletal response to estrogen. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 161: 843-845.
- Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD et al. Estrogen replacement therapy. A 10-year prospective study in the relationship to osteoporosis. *Obstet. Gynecol.* 1979; 53: 277-280.
- Lindsay R, Hart DM, Clark DM. The minimum effective dose of estrogen for prevention of postmenopausal bone loss. *Obstet. Gynecol.* 1984; 63: 759-761.
- Riis BJ, Thomsen K, Strom V et al. The effect of percutaneous estradiol and natural progesterone on postmenopausal bone loss. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987; 156: 61-69.
- Ettinger B. Prevention of osteoporosis: treatment of estradiol deficiency. *Obstet. Gynecol.* 1988; 72 (Suppl 5): 12S-16S.
- Oral estrogen for postmenopausal osteoporosis; drug efficacy study implementation: reevaluation. *Fed Regist (Food and Drug Administration)* 1986; 51: 12568.
- Ayanian JZ, Epstein AM. Differences in the use of procedures between women and men hospitalized for coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 221-225.
- Healy B. The Yentl syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 274-276.
- Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten-year follow-up from the Nurses Health Study. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 756-783.
- Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Decreased migration in users of estrogen replacement therapy. *Arch. Intern. Med.* 1991; 151: 75-78.
- Hunt K, Vessey M, McPherson K. Mortality in a cohort of longterm users of hormone replacement therapy: an updated analysis. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1990; 97: 1080-1088.
- Wolf PH, Madans JH, Finucane FF et al. Reduction of cardiovascular disease-related mortality among postmenopausal women who use hormones: Evidence from a national cohort. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991; 164: 489-494.
- Moon TE. Estrogens and disease prevention. *Arch. Intern. Med.* 1991; 151: 17-19.
- Kaplan NM. A plea for two actions that need to be taken. *Am. J. Cardiol.* 1991; 67: 641-642.
- Lobo RA. Cardiovascular implications of estrogen replacement therapy. *Obstet. Gynecol.* 1990; 75 (Suppl): 18S-25S.
- Barret-Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991; 265: 1861-1867.
- Ross RK, Paganini-Hill A, Mack TM, Henderson

BE. Cardiovascular benefits of estrogen replacement therapy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 160: 1301-1306.

30. Paganini Hill A, Ross RK, Henderson BE. Postmenopausal oestrogen treatment and stroke: a prospective study. *Br. Med. J.* 1988; 297: 519-522.

31. Manson JE, Tosteson H, Ridker PM et al. The primary prevention of myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 1406-1416.

32. Wilson PWF, Garrison PJ, Castelli WP. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular morbidity in women over 50: the Framingham study. *N. Engl. J. Med.* 1985; 313: 1038-1044.

33. Knopp RH. The effect of postmenopausal estrogen therapy on the incidence of arteriosclerotic vascular disease. *Obstet. Gynecol.* 1988; 72 (Suppl): 23S-25S.

34. Lobo RA. Effects of hormonal replacement on lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *J. Clin Endocrinol. Metab.* 1991; 73: 925-930.

35. González-Merlo J. Tratamiento de la menopau-

sia, ventajas e inconvenientes. *Rev. Iber. Fertil* 1989; 6: 138-144.

36. Collins J, Donner A, Allen LH et al. Oestrogen use and survival in endometrial cancer. *Lancet* 1980; 2: 961-965.

37. Whitehead MI, Fraser D. The effects of estrogens and progestogens on the endometrium. Modern approach to treatment. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 1987; 14: 299-307.

38. Gambrell RD. Use of progestogen therapy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987; 156: 1304-1308.

39. Dupont WD, Page DL. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch. Intern. Med.* 1991; 151: 67-69.

40. Sillero-Arenas M, Delgado-Rodríguez M, Rodríguez-Canteras R et al. Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer: a meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 1992; 79: 286-304.

41. Ravnkar VA. Compliance with hormone therapy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987; 156: 1332-1335.